

1966

THESIS

WÜRZBURG

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG
DER REAKTIVEN HYPERÄMIE AUF DAS HERZMINUTENVOLUMEN
(STEWART-HAMILTON-METHODE) UND AUF TEILGRÖSSEN
DER INDIKATORVERDÜNNUNGSKURVE

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

vorgelegt von

Günter Ammerschläger

aus Aschaffenburg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0112

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG
DER REAKTIVEN HYPERÄMIE AUF DAS HERZMINUTENVOLUMEN
(STEWART-HAMILTON-METHODE) UND AUF TEILGRÖSSEN
DER INDIKATORVERDÜNNUNGSKURVE

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Günter Ammerschläger
aus Aschaffenburg

Würzburg 1966

Referent: Privatdozent Dr. med. R. Juchems

Korreferent: Professor Dr. med. H. Franke

Tag der mündlichen Prüfung:

Promotion 6. Dez. 1966

gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Historischer Überblick	2
III. Die experimentellen Grundlagen	4
Apparatur zur blutigen Registrierung	4
Der Farbstoff	5
Die Indikatorverdünnungskurve	6
Die Eichung der Indikatorverdünnungskurve	8
IV. Die Durchführung der Untersuchung	12
V. Die Kurvenauswertung	13
Berechnung des Herzminutenvolumens	15
Angaben über vereinfachte Methoden zur Herzminutenvolumenbestimmung	16
Ermittlung der Teilkomponenten der Indikatorverdünnungskurve	18
VI. Untersuchungsgut	19
VII. Statistische Berechnungen	20
VIII. Ergebnisse	21
a) Teilkomponenten der Indikatorverdünnungskurve	21
b) Das Herzminutenvolumen und Schlagvolumen	27
c) Vergleich zwischen Herzminutenvolumen-Berechnungen nach der Stewart-Hamilton und nach vereinfachten Methoden	29
1) Berechnung nach der Methode der Mayo-Clinic	29
2) Berechnung nach Lilienfeld und Kovach	31
IX. Diskussion	33
1. Diskussion der Methode	33
a) Indikator	33
b) Injektionstechnik	33
c) Kurvenextrapolation	34

	Seite
d) Injektionszeit	35
e) Die Meßapparatur, das Abzugsgerät und der Verbindungsschlauch zwischen Arterie und Densitometer	35
f) Das Eichverfahren	36
2. Diskussion der Ergebnisse	37
a) Die Teilkomponenten der Farbstoffver- dünnungskurve	38
b) Das Herzminutenvolumen und Schlag- volumen	42
c) Vergleich zwischen vereinfachten Methoden zur Herzminutenvolumen-Berechnung und dem Stewart-Hamilton'schen Verfahren	44
X. Zusammenfassung	45
XI. Literatur	I-V

I. EINLEITUNG

Die Bestimmung des Herzminutenvolumens hat zunehmendes diagnostisches Interesse gefunden. Gegenwärtig sind die Indikatorverdünnungsmethoden die einzigen in der Klinik durchführbaren Verfahren, die ohne wesentliche Gefahr eine exakte Messung verschiedener hämodynamischer Größen gestatten. Der Herzkatheter ist für den Patienten belastender und deshalb mehr speziellen Fragestellungen vorbehalten. Die einfachere Farbstoffmethode vermittelt durch zunehmende Verbesserung der Apparatur, der Eichung, des Indikators und der Injektionstechnik hinreichend genaue Aussagen über das Herzminutenvolumen, das Schlagvolumen, den peripheren Widerstand und die Diagnostik angeborener oder erworbener Herzfehler.

Der Farbstoff wird vornehmlich in die Vena cubitalis injiziert. Die Registrierung erfolgt entweder unblutig mit einem Oxymeter, meist am Ohr, oder blutig mittels einer Durchflußküvette nach Punktion der Arteria cubitalis oder femoralis.

Mehrere bei ein und demselben Patienten erhaltene Farbstoffverdünnungskurven wiesen nach HEGGLIN (26) bei gleichbleibender Methodik und gleichen äußeren Untersuchungsbedingungen signifikante Formabweichungen auf. BENDER (6) empfahl deshalb zur besseren Formanalyse Farbstoffinjektionen nach vorheriger arterieller Drosselung.

Im Folgenden soll untersucht werden, inwieweit die Anwendung reaktiver Hyperämie die Teilkomponenten der Farbstoffverdünnungskurve und das Herzminutenvolumen verändert. Um eine genaue Aussage zu erhalten, wurde die blutige Registrierung gewählt. Zum besseren Verständnis der hier angewandten Methodik soll der historische Weg zur derzeitigen Farbstoffverdünnungsuntersuchung aufgezeigt werden.

II. HISTORISCHER ÜBERBLICK

Zum ersten Male wurde von HERING - 1827 - (27) eine Bestimmung von Kreislaufzeiten durchgeführt. Bei Hunden injizierte er an einer Stelle der Blutbahn Ferrocyankali und bestimmte an einer anderen Stelle den Zeitpunkt des Erscheinens. Seit dieser Zeit wurde diese Idee immer wieder aufgegriffen und in verschiedenen Modifikationen am Menschen angewandt. In der Folge wurde eine große Zahl von Substanzen wie Ca-, Mg-Salze, Saccharin, Thiamin, Zyanide, Papaverin, Histamin, Lobelin und vor allem Decholin und Aether zur Kreislaufzeitmessung benützt. WOLLHEIM (65) beschrieb die Anwendung von Fluorescein. Mit der Einführung radioaktiver Isotopen durch BLUMGART und WEISS - 1927 - (9) wurde ein wesentlicher Fortschritt zur exakten, objektiven Kreislaufdiagnostik erzielt. Eine heute sehr gebräuchliche und zugleich einfache Methode zur Messung der Kreislaufzeit geht auf MATTHES und SCHLEICHER - 1939 - (43) zurück. Sie spritzten Methylenblau in eine Vene und registrierten den Konzentrationsablauf des Farbstoffs an der Ohrmuschel und an den Fingerspitzen mit Hilfe von Photozellen.

Die erhaltene Indikatorverdünnungskurve kann man aber nicht nur zur Messung der Kreislaufzeit verwenden, sondern sie dient heute auch zur Bestimmung des Herzminutenvolumens.

Das erkannte als erster STEWART - 1897 - (57). Er injizierte eine genau dosierte Menge einer hypertonen Kochsalzlösung möglichst rasch in eine Vene und nahm in bestimmten Zeitabständen aus einer Arterie Blut. Er bestimmte die elektrische Leitfähigkeit in den einzelnen Blutproben und setzte sie in Beziehung zu einer Leerprobe. In Anlehnung an die Grundlagen von Stewart konnten zwischen 1928 und 1932 HAMILTON et al. (22) eine brauchbare und relativ genaue Methode zur Bestimmung des Herzminutenvolumens an Menschen entwickeln. Hamilton spritzte Brillantrot in eine Vene und entnahm jede zweite Sekunde Blut aus einer Arterie. Die in den einzelnen

Blutentnahmen nach dem Zentrifugieren photometrisch gemessene Konzentration trug er gegen die Zeit auf und erhielt so eine Farbstoffverdünnungskurve.

Ein Problem bei diesen Kurven war die Tatsache, daß die schnellsten Farbstoffpartikel die gleiche Stelle zum zweiten Male passieren, ehe die langsamsten registriert worden waren. Während Stewart diesen Fehler noch unberücksichtigt ließ, schufen Hamilton et al. ein Vorgehen, um einmal zirkulierte von mehrmals zirkulierenden Farbstoffteilchen zu unterscheiden. Sie übertrugen die einzelnen Konzentrationen der Farbstoffkurve auf halblogarithmisches Papier (22; 23; 36). Die Farbstoffkonzentration wurde im logarithmischen, die Zeit im linearen Maßstab aufgetragen. Die Stelle, wo der abfallende Schenkel der Kurve wieder ansteigt, zeigt den Beginn der Rezirkulation. Sie verlängerten nun den steilsten Abfall in Form einer Geraden zur Abszisse hin. Vom logarithmischen auf den linearen Maßstab zurückübertragen, zeigte diese Kurve die Farbstoffteilchen, die die betreffende Stelle das erste Mal passierten. In zahlreichen Modellversuchen und Herzlungenpräparaten konnten KINSMAN und MOORE - 1929 - (36) und in den letzten Jahren NEWMAN und Mitarbeiter - 1951 - (49) diese semilogarithmische Beziehung bestätigen.

Das Minutenvolumen wurde nach folgender Formel bestimmt:

$$f = \frac{J}{c \cdot t} ; \quad F = 60 \cdot f$$

- f : Stromstärke in Litern pro Sekunde
J : Menge des injizierten Farbstoffs in mg
c : durchschnittliche Konzentration in mg/l, zu welcher der Farbstoff während einer Zirkulation verdünnt wurde
t : Zeit der Zirkulation des Farbstoffs in Sekunden
F : Minutenvolumen in Litern

III. DIE EXPERIMENTELLEN GRUNDLAGEN

Für unsere Untersuchung wählten wir die blutige Registrierung der Farbstoffverdünnungskurven mit Hilfe eines neuen dichromatischen Densitometers (30; 58).

DIE APPARATUR ZUR BLUTIGEN REGISTRIERUNG

Zur fortlaufenden Aufzeichnung eines Farbstoffkonzentrationsablaufes sind drei Teile notwendig:

Eine Photozelle mit Lichtquelle, ein Verstärker und ein Schreibgerät. Die Photozelle mit Lichtquelle ist bei der unblutigen Methode das Ohroxymeter, bei der blutigen die Durchflußküvette. Diese ist nach den gleichen Prinzipien wie das Ohroxymeter gebaut. Der Lichtquelle gegenüber befinden sich von Filtern überdeckte Photoelemente. MILNOR und NEWMAN (45) hatten an Stelle der Selenzelle eine spezielle lichtempfindliche Photoröhre eingebaut. Das von ihnen entwickelte Gerät bezeichneten sie "Densitometer".

Es zeichnete sich durch eine lineare Beziehung zwischen Galvanometerausschlag und Farbstoffkonzentration aus. Das von uns verwandte X-300-Densitometer (der Firma Waters Corporation, Rochester, Minn. USA) hat noch den Vorzug, die Farbstoffkonzentration unabhängig von Kohlensäurespannung, Hämatokrit und Blutströmungsveränderungen zu messen (30; 58). Das Gerät besitzt zwei verschiedene Photozellen-Filteranordnungen. Der eine Filter spricht nur auf Cardiogreen an, während der andere unabhängig vom Farbstoff ist. Diese beiden Photozellen sind gegeneinander geschaltet, so daß die oben erwähnten störenden Einflüsse mit einem Erfolg von $\pm 5\%$ weggkompensiert werden. Das Gerät zeigt einen Cardiogreengehalt bis zu 48 mg/l im Blut linear an (30; 58).

An den Verstärker des Densitometers war als Schreibgerät der Mikrograph der Firma Kipp & Zonen, Delft, Holland, angeschlossen. Einem Ausschlag von 10 Teilstrichen auf Verstärker X-300-entsprachen 90 Teilstriche auf dem Schreibgerät. Zwischen beiden Apparaten bestand eine Linearität, die sich auf den in Frage kommenden gesamten Meßbereich erstreckte.

Das Absauggerät war ein Motor, der mit konstanter Geschwindigkeit eine Zahnstange vorschob, an der der Stempel einer 50 ml-Spritze befestigt war. Die Spritze wurde mit einem außen rechteckigen und innen längsovalen Plexiglasbehälter verbunden, der durch eine Gummimembran in zwei Hälften geteilt war. Auf der der Küvette zugewandten Seite befand sich das heparinisierte Patientenblut. Auf der anderen Seite der Membran war Aqua dest. Eine Volumenverschiebung der Spritzflüssigkeit pflanzte sich über die Gummimembran auf die Seite des Plexiglasbehälters fort, die mit der Küvette in Verbindung stand. Auf diese Weise konnte das Blut gleichmäßig durch die Küvette gesaugt werden und nach Aufzeichnung der Eich- bzw. Patientenkurve mittels eines Dreivegehahns in einen Behälter zurückgepumpt werden, ohne daß es in die Spritze geriet und die Kolbenbewegung hemmte. Die Pumpe saugte pro Minute 25 ccm an.

Der Farbstoff: Cardiogreen
 (Hynson, Westcott & Dunning,
 Baltimore, Maryland)

Die Messung von Farbstoffen, deren maximale Absorption um 600 $m\mu$ liegt, wird durch die Lichtabsorption von Oxyhämoglobin und vor allem reduziertem Hämoglobin erschwert.

Mit Cardiogreen wurde ein Farbstoff geschaffen, dessen maximale Extinktion im Bereich um 800 $m\mu$ liegt, also an dem Punkt, wo Oxyhämoglobin und Hämoglobin die gleiche Extinktion aufweisen. Cardio-

green (auch Indozyanin genannt) ist also von einer unterschiedlichen O_2 -Sättigung des Blutes unabhängig (18). Es erfüllt alle Anforderungen, die an einen idealen Indikator gestellt werden müssen.

Es ist bis zu 5 mg/kg i. v. nicht toxisch und zeigt keine Hautverfärbungen (18).

Es wird stabil an Albumin gebunden und ist deshalb repräsentativ für die Blutströmungen (18).

Zwischen Injektionsort und Meßort verschwindet es nicht aus der Blutbahn (18).

Da der Farbstoff rasch und fast ausschließlich durch die Leber eliminiert wird (63; 64), können Kurven in kurzen Zeitabständen geschrieben werden. Nach 10 Minuten sind nur noch 10 %, nach 20 Minuten 3 % im Blut vorhanden.

Bei Auflösung des Farbstoffes kurz vor der Kreislaufuntersuchung fällt die in 24 Stunden betragende Extinktionsabnahme von 10 % nicht ins Gewicht.

Durch diese Vorteile ist der Farbstoff vorzüglich für Herzminutenvolumen- und Kreislaufbestimmungen geeignet.

DIE INDIKATORVERDÜNNUNGSKURVE

Die Strömungsverhältnisse zwischen Injektions- und Registrierort bedingen die charakteristische Form der Indikatorverdünnungskurve (26). Einem schnelleren Konzentrationsanstieg folgt ein langsamerer Abfall. Nach einiger Zeit steigt die Konzentration wieder an, weil die Indikatorpartikelchen nach Vollendung eines Umlaufes in stärkerer Verteilung ein zweites Mal erscheinen.

Diese Rezirkulation führt zu einem zweiten, weniger hohen Gipfel. Die Indikatorverdünnungskurve läßt sich in einzelne Abschnitte einteilen:

<u>Erscheinzeit (EZ):</u>	Zeit vom Beginn der Injektion bis zum Eintreffen der ersten feststellbaren Indikatorerteilchen am Registrierort.
<u>Konzentrationszeit (KZ):</u>	Intervall vom Beginn bis zum Maximum der Kurve.
<u>Gipfelzeit (GZ):</u>	Summe aus Erschei- und Konzentrationszeit.
<u>Verdünnungszeit (VZ):</u>	Zeitspanne vom Maximum der Kurve bis zum Schnittpunkt der Wendetangente des Verdünnungsschenkels mit der Basislinie.
<u>Passagezeit (PZ):</u>	Zeit vom Beginn bis zum Ende der Primärkurve.
<u>Mittlere Kreislaufzeit (MKZ):</u>	Zeit, die die Farbstoffteilchen im Mittel brauchen, um vom Injektionsort an die Registrierstelle zu gelangen.

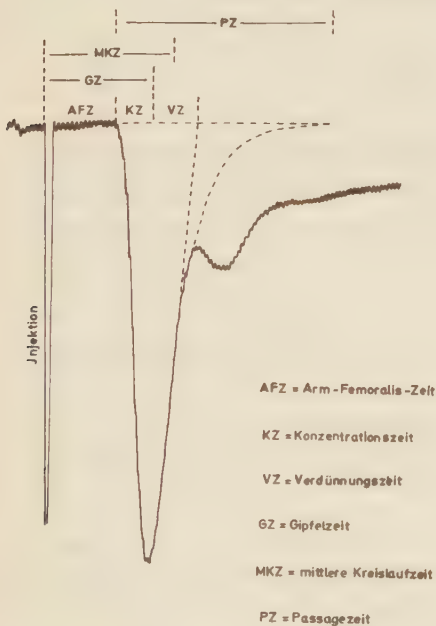


Abb. 1 Originalkurve

DIE EICHUNG DER INDIKATORVERDÜNNUNGSKURVE

Unter Eichung versteht man: Jeder Höhe der Kurve muß eine bestimmte Farbstoffkonzentration in mg/l zugeordnet werden, denn in der Formel

$$\text{Herzminutenvolumen} = \frac{60 \cdot J}{\sum c \cdot \Delta t}$$

wird die Summe der Farbstoffkonzentrationen gesucht.

1.) Statische Eichung:

Während kurzer Zeitabstände, z. B. 1 Sekunde, werden die Einzelkonzentrationen bestimmt und anschließend summiert. Die Gesamtfläche unter der Primärkurve ist dann die Summe aller Farbstoffkonzentrationen multipliziert mit den entsprechenden Zeiten.

$$\text{Fläche} = c_1 \cdot \Delta t_1 + c_2 \cdot \Delta t_2 = \sum c \cdot \Delta t$$

Unter Berücksichtigung des Hämatokrit und der einem bestimmten Galvanometerausschlag (mm) entsprechenden Farbstoffkonzentration in mg/l kann das Herzminutenvolumen nach folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Herzminutenvolumen} = \frac{60 \cdot J \cdot 100}{\sum c \cdot \Delta t \cdot (100 - H \text{ korr.})} \cdot \frac{a}{c_E}$$

H korr. = korrigierter Hämatokrit
a = Kurvenabstand bei Eichung in mm
c_E = Eichkonzentration in mg/l

Mißt die Apparatur den Farbstoffgehalt linear, genügt eine einzige Bestimmung, mißt sie ihn aber nicht linear, wird die Aufstellung einer Eichkurve notwendig.

2.) Dynamische Eichung:

Wir verlegten uns auf die modernere, einfachere und theoretisch exaktere Methode, die Eichung mit Hilfe eines Nebenschlusses nach SPARLING et al. (57) (dynamische Eichung). Das Prinzip beruht darauf, daß die Indikatorverdünnungskurve des Patienten mit einer Indikatorverdünnungskurve aus einem angeschlossenen Modellkreislauf (siehe Abb. 2 und Abb. 3) mit bekanntem Zeitvolumen verglichen wird.

Dieser Modellkreislauf liegt als Nebenschluß zwischen der Punktionsnadel und der Durchflußküvette. Statt des von SPARLING et al. (56) beschriebenen Polyäthylenschlauches mit Kugeln aus dem gleichen Material, wurde ein Silikonschlauch mit silikonisierten Glaskugeln verwandt.

SPARLING et al. fordern, daß das Volumen des Nebenschlusses größer ist als das des Verbindungsstückes zwischen arterieller Kanüle und Küvette (56). Mit zwei Dreiwegehähnen kann das Blut entweder direkt oder durch den Nebenschluß der Küvette geleitet werden (Abb. 2).

Das Wesentliche der von SPARLING et al. angegebenen Methode (56) bestand darin, nach der Punktion einer Arterie, Blut durch den Nebenschluß fließen zu lassen. Wird in den Anfang dieses Nebenschlusses eine bestimmte, sehr kleine Farbstoffmenge injiziert, so registriert die Küvette nach kurzer Zeit eine diesem Nebenschluß entsprechende Farbstoffverdünnungskurve (Abb. 3).

Damit sind alle Dimensionen dieser Modellkreislaufkurve bekannt. Sie verglichen das Zeitvolumen des Modellkreislaufes mit der Patientenkurve und erhielten das Herzminutenvolumen. Aus der eingangs erwähnten Formel

$$\text{Schlagvolumen } Q = \frac{J}{\int_c \cdot dt}$$




Abb. 2

zeigt den auf einer Sperrholzplatte befestigten extrakorporalen Kreislauf verbunden mit dem dichromatischen Densitometer. Die Glaspritze dient zum Durchspülen der Anlage. Der Plexiglaszylinder mit Gummimembran verhindert ein Übertreten des Blutes in die Saugpumpe.

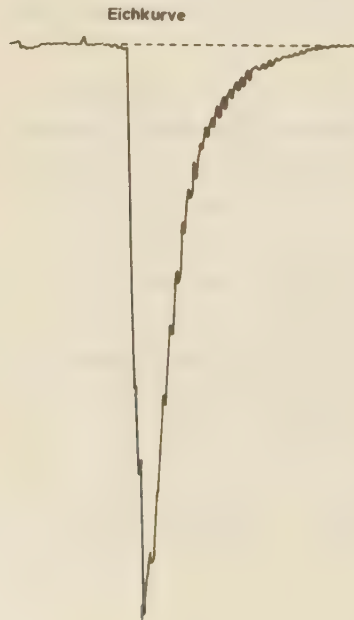


Abb. 3
Eichkurve

ergibt sich bei der Eichkurve eine Beziehung zwischen drei bekannten Größen:

$$Q_c = \frac{J_c}{A_c}$$

- Q_c = Durchfluß pro min durch den Nebenschluß
 J_c = die in den Modellkreislauf eingespritzte Farbstoffmenge
 A_c = die von der Kurve des Modellkreislaufes umschriebene Fläche

Dementsprechend gilt für die Patientenkurve:

$$Q = \frac{J}{A}$$

- Q = Minutenvolumen des Patienten
 J = die dem Patienten eingespritzte Farbstoffmenge
 A = die von der Primärkurve des Patienten umschriebene Fläche

Daraus folgt:

$$Q : Q_c = \frac{J}{A} \cdot \frac{J_c}{A_c}$$

oder:

$$\frac{Q}{Q_c} = \frac{J}{A} \cdot \frac{A_c}{J_c}$$

oder:

$$Q = \frac{J}{A} \cdot \frac{A_c}{J_c} \cdot Q_c$$

IV. DIE DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNG

Der für jede Untersuchung mühsame Geräte-Auf- und Abbau konnte durch die Fixation der einzelnen Teile des extrakorporalen Kreislaufes auf eine 50 x 100 cm große Sperrholzplatte vermieden werden (siehe Abb. 2). Dieser fertige Nebenschluß mußte nur noch mit Aqua dest. aufgefüllt werden und nach Vorbereitung der Injektionsmittel konnte mit der Untersuchung begonnen werden.

Nach bequemer Lagerung des Patienten in einem thermoindifferanten Raum erfolgte die Punktion der Arteria femoralis durch eine 1,5 mm Punktionsnadel mit Mandrinverschluß.

Um eine Gerinnung im Modellkreislauf unmöglich zu machen, wurden 25 000 E Heparin (Liquemin[®]) durch eine Verweilkanüle in die rechte Vena cubitalis injiziert und anschließend die Kanüle verschlossen.

Aufzeichnung der Eichkurve:

Zuerst schlossen wir die Arteria femoralis an den Modellkreislauf (siehe Abb. 2) an. Die richtige Lage der Nadel konnte an der regelmäßigen Pulsation des Blutes im Anschlußschlauch erkannt werden. Nach Anstellen der Pumpe wurde das Patientenblut mit konstanter Geschwindigkeit von 25 ccm/min durch das extrakorporale Schlauchsystem und die Küvette angesaugt. Die Injektion von 0,015 mg Car-diogreen in den Anfang des Nebenschlusses erfolgte erst, nachdem eine einheitliche Basislinie auf dem Schreibgerät zu erkennen war.

Nach wenigen Sekunden entsprechend der Passagezeit des Nebenschlusses registrierte die Durchflußküvette die Farbstoffverdünnungskurve des künstlichen Kreislaufes (siehe Abb. 3). Auf diese Weise wurden 2 - 3 Eichkurven gewonnen.

Aufzeichnung der Patientenkurve:

Nach Beendigung der Eichung schalteten wir den Nebenschluß ab und begannen mit der Registrierung der Patientenkreislaufkurve (siehe Abb. 1).

Die Injektion von je 5 mg = 2 ccm Cardiogreen in die rechte Vena cubitalis erfolgte mit einer Präzisionsspritze (Firma Stoeber, Würzburg). Auf zwei einfache Injektionen folgten zwei nach vorheriger 4-minütiger arterieller Drosselung. Der Anfang und das Ende der Injektion wurden auf dem Mikrographen nach KIPP elektrisch markiert.

V. DIE KURVENAUSWERTUNG

BERECHNUNG DES HERZMINUTENVOLUMENS

Die Bestimmung des Herzminutenvolumens (HMV) nach der von HAMILTON entwickelten Methode erfolgte in vier Abschnitten:

- 1) Auswertung der Patientenkurve:
Konstruktion,
Flächenberechnung
- 2) Auswertung der Eichkurve
- 3) Bestimmung des Pumpenzeitvolumens
- 4) Berechnung des Herzminuten- und des Schlagvolumens.

Auswertung der Patientenkurve:

Im Kurvenbild müssen zuerst alle Farbstoffteilchen, die zum zweiten Male erscheinen, abgetrennt werden, da nur die erste Passage eine exakte Analyse des HMV zuläßt. Hierzu extrapoliert man den Verdünnungsschenkel wie es HAMILTON und seine Mitarbeiter an-

gegeben haben (22; 23).

Die Kurve wurde auf halblogarithmisches Papier übertragen und die Zeit in linearem, die Konzentration aber in logarithmischem Maßstab aufgezeichnet. Der steilste Abschnitt des Verdünnungsschenkels wurde bis zur Basislinie verlängert (siehe Abb. 4).

Einzelne Punkte dieser Geraden wurden auf die Originalkurve in linearem Maßstab zurückübertragen und ergaben miteinander verbunden den flach auslaufenden Verdünnungsschenkel.

Die Flächenberechnung der Patientenkurve erfolgte durch Planimetrieren und nicht durch Integrieren. Ein Umfahren der Kurve mit dem Planimeter ergab die Fläche in mm^2 .

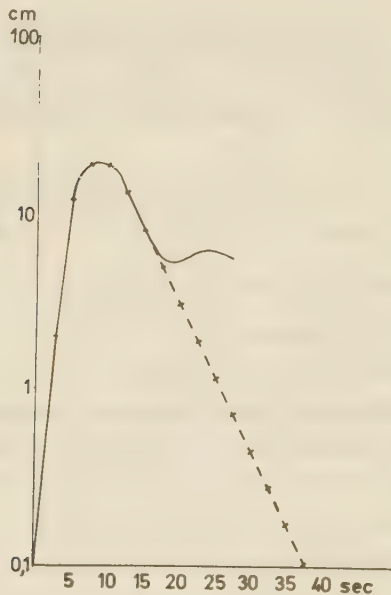


Abb. 4:

Die auf halblogarithmisches Papier übertragene Farbstoffverdünnungskurve

Die Auswertung der Eichkurve:

Die Fläche der Eichkurve wurde durch planimetrisches Verfahren exakt in mm^2 ausgemessen.

Die Bestimmung des Pumpenzeitvolumens:

Infolge minimaler Abweichungen der Pumpenzeit wurde für jede Kurve die Laufzeit der Pumpe markiert und daraus das Pumpenzeitvolumen ermittelt. Damit wird für jede Kurve eine genaue Aussage über die Durchflußmenge des Blutes durch die Küvette pro min gewährleistet.

Herzminutenvolumen:

Nach der von SPARLING et al. (56) angegebenen Formel konnte nun das Herzminutenvolumen errechnet werden:

$$Q = \frac{J \cdot A_c}{J_c \cdot A} \cdot Q_c$$

Der Quotient von Herzzeitvolumen und gleichzeitig mitregistrierter Herzfrequenz ergab das Schlagvolumen.

Beispiel:

$$\begin{array}{ll} J_c : & 0,015 \text{ mg} \\ A_c : & 2680 \text{ mm}^2 \\ Q_c : & 25 \text{ ccm/min} \\ \\ Q = & \frac{4,89 \cdot 2680}{0,015 \cdot 4360} \cdot 25 \\ \\ Q = & 5,0 \text{ l/min} \end{array}$$

Angaben über vereinfachte Methoden zur Herzminutenvolumenbestimmung:

Zusätzlich errechneten wir das Herzminutenvolumen auch nach den von der Mayo-Clinic und von LILIENFELD und KOVACH entwickelten vereinfachten Methoden.

a) Methode der Mayo-Clinic (60; 28):

Statt der Gesamtfläche der Verdünnungskurve wird hier nur die Fläche des "forward triangle" ($c_{\max} \cdot KZ$) berechnet, das heißt: Konzentrationszeit mal maximale Farbstoffmenge. Bei statischer Eichung geschieht dies nach folgender Formel:

$$HMV = \frac{k \cdot 60 \cdot J}{KZ \cdot c_{\max}} \quad k = 0,64; \quad c_{\max} = \text{max. Kurvenhöhe}$$

Für $c_{\max}$ darf nicht der Galvanometerausschlag, sondern es muß die dem Ausschlag entsprechende Farbstoffmenge eingesetzt werden.

Bei dynamischer Eichung (56) kann nach SCHNEIDER et al. (52) die Formel umgewandelt werden:

$$HMV_P = \frac{J \cdot c_{\max}/M \cdot KZ/M}{c_{\max}/P \cdot KZ_P \cdot J_M} \cdot HMV_S$$

$c_{\max}$ = maximale Konzentration am Gipfelpunkt der Kurven

KZ = Konzentrationszeit

M = Werte der Eichkurve

P = Werte der Patientenkurve

HMV_S = Pumpenzeitvolumen

b) Methode nach LILIENFELD und KOVACH (40) :

Die Kurve wird wie üblich auf semilogarithmisches Papier übertragen und der steilste Abfall bis zur Basis verlängert. Zieht man nun Parallelen zur Abszisse durch Konzentrationen 100 und 37, so schnei-

den diese die steil abfallende Gerade in zwei Punkten, von denen aus das Lot zur Abszisse gefällt wird. Der Abstand zwischen den Punkten auf der Abszisse ergibt die Strecke t_s . Das Produkt aus K und t_s ergibt die Fläche unter dem Verdünnungsschenkel der Farbstoffkurve. K entspricht dem Abstand zwischen dem 1. Punkt der Wendetangente und der Basislinie. Von K bis zum Beginn der Kurve kann die Flächenberechnung planimetrisch oder durch Integration erfolgen (siehe Abb. 5).

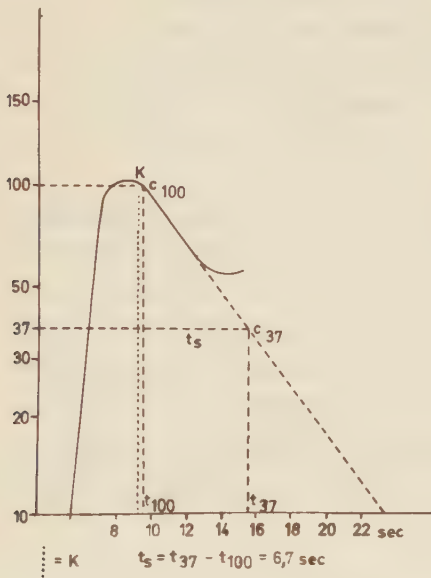


Abb. 5

Ermittlung des Herzminutenvolumens nach LILIENFELD
und KOVACH

DIE ERMITTLUNG DER TEILKOMPONENTEN DER FARBSTOFF- VERDÜNNUNGSKURVE

Kreislaufzeit:

Die aus der Verdünnungskurve errechenbaren Kreislaufzeiten werden allgemein in folgende Abschnitte unterteilt:

Erscheinungszeit,
Konzentrationszeit,
Verdünnungszeit,
Gipfelzeit,
Passagezeit,
Mittlere Kreislaufzeit.

Die Definition der einzelnen Teilkomponenten wurde vorher gegeben. Bei unserer Untersuchungsanordnung umfaßte die Erscheinzzeit die intra- und extrakorporale Reisezeit der schnellsten Indikatorpartikel. Erstere erstreckte sich von der rechten Vena cubitalis bis zur Punktionsstelle an der Arteria femoralis, letztere umfaßte den bis zur Küvette zurückgelegten Zeitabschnitt.

Um eine allgemein feststellbare Erscheinzzeit zu erhalten, wurde die extrakorporale Reisezeit von der Arteria femoralis bis zur Durchflußküvette subtrahiert.

Zur Berechnung der mittleren Kreislaufzeit können die einzelnen Zirkulationszeiten aller Farbstoffteilchen summiert und durch die jeweilige Anzahl der Farbstoffteilchen dividiert werden. Dies kann nach folgender Formel von HAMILTON (24; 36; 47) geschehen:

$$\text{MKZ} = \frac{\sum c_i \cdot t_i}{\sum c_i}$$

Man erhält die mittlere Kreislaufzeit auf einfachere Weise durch Ausschneiden der Kurve und Bestimmung der Schwerelinie (26).

VI. UNTERSUCHUNGSGUT

Den folgenden Ergebnissen liegen 100 Indikatorverdünnungskurven von 50 Probanden zugrunde. Es handelte sich um Herz- und Kreislaufgesunde und Patienten mit verschiedenen cardiovasculären Erkrankungen. Auf eine Besprechung der einzelnen Probanden wird im Rahmen dieser Arbeit bewußt verzichtet. Auch sollte entsprechend der Fragestellung dieser Untersuchungen eine Unterscheidung in Gesunde und Kranke nicht besonders erfolgen, da die quantitativen Veränderungen verschiedener hämodynamischer Größen unter reaktiver Hyperämie in Relation vom Ausgangswert betrachtet wurden.

Patienten mit hämodynamischen Kurzschlüssen wurden jedoch nicht in diese Untersuchungen einbezogen.

Bei jeder Versuchsperson bestimmten wir das Herzminutenvolumen nach reaktiver Hyperämie und ohne arterielle Stauung. Die gewonnenen Farbstoffverdünnungskurven wurden vor allem hinsichtlich der Größe des Herzminutenvolumens, des Schlagvolumens und der einzelnen Teilkomponenten untersucht.

VII. STATISTISCHE BERECHNUNG

Für die statistische Auswertung wurden aus den wissenschaftlichen Tabellen von GEIGY (13) folgende Formeln verwandt:

$$\text{Mittelwert:} \quad \bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

$$\text{Standardabweichung:} \quad S = \sqrt{\frac{1}{n \cdot 1} \sum (x - \bar{x})^2}$$

$$\text{Standardabweichung des Mittelwertes:} \quad S_m = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n \cdot (n - 1)}}$$

$$\text{Korrelationskoeffizient:} \quad r = \frac{(x - \bar{x}) (y - \bar{y})}{\sqrt{\sum x^2 \cdot \sum y^2}}$$

Gleichung der Regressionsgeraden

$$Y = \bar{y} + b_{yx} (x - \bar{x}); \quad b_{yx} = \frac{\sum (x - \bar{x}) (y - \bar{y})}{\sum (x - \bar{x})^2}$$

Für die Teilkomponenten der Farbstoffverdünnungskurve:

x = Einzelwert nach reaktiver Hyperämie

y = Einzelwert ohne reaktive Hyperämie

Für das nach Hamilton berechnete HMV:

x = Einzelwert nach arterieller Drosselung

y = Einzelwert ohne arterielle Drosselung

Für das nach der Mayo-Clinic berechnete HMV:

x = Einzelwert des nach der Mayo-Clinic berechneten HMV

y = Einzelwert des nach Hamilton berechneten HMV

Für das nach Lilienfeld und Kovach berechnete HMV:

x = Einzelwert des nach Lilienfeld und Kovach
berechneten HMV

y = Einzelwert des nach Hamilton berechneten
HMV

$\bar{x}$ und $\bar{y}$ sind die Mittelwerte der entsprechenden Einzelwerte.

VIII. ERGEBNISSE

a) Die Teilkomponenten der Indikatorverdünnungs- kurve

Einzelwerte:

In den Abbildungen (6, 7, 8, 9, 10, 11) sind die Einzelwerte der Teilkomponenten der Indikatorverdünnungskurve bei Sofortinjektion (y -Achse) gegen die Einzelwerte bei Injektionen nach Stauung aufgetragen (x -Achse).

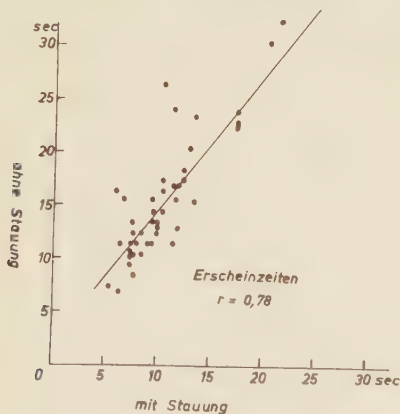


Abb. 6:

Erscheinzeiten (first appearance-time) mit und ohne Stauung

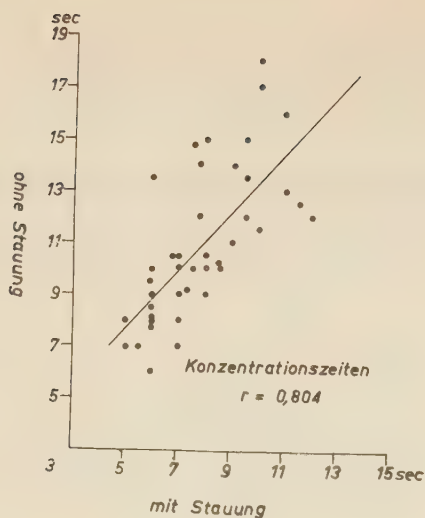


Abb. 7:

Konzentrationszeiten (built up time) mit und ohne Stauung

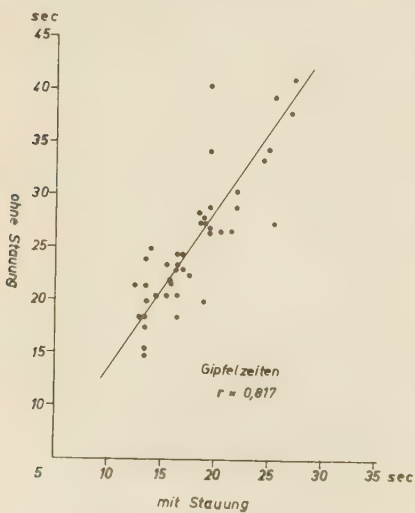


Abb. 8:

Gipfelzeiten (peak concentration-time) mit und ohne Stauung

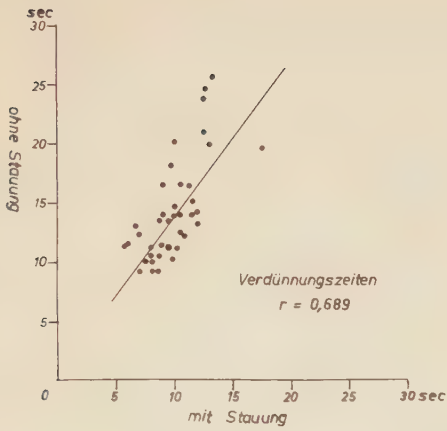


Abb. 9:
Verdünnungszeiten mit und ohne Stauung

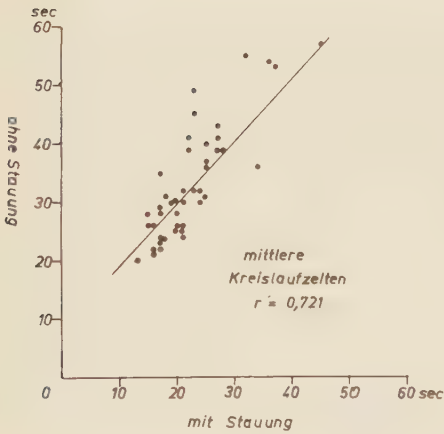


Abb. 10:
Mittlere Kreislaufzeiten mit und ohne Stauung

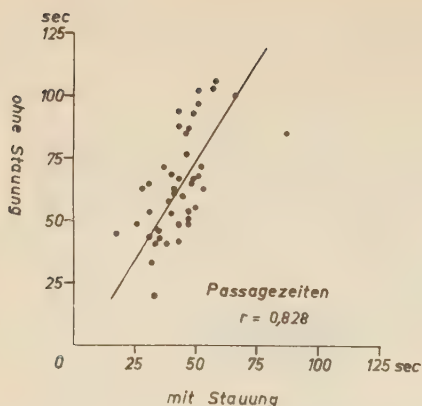


Abb. 11:

Passagezeiten mit und ohne Stauung

Die nach der oben erwähnten Formel berechneten Regressionsgeraden sollen die durch Injektion nach arterieller Stauung aufgetretenen Verkürzungen der Teilkomponenten zum Ausdruck bringen.

Mittelwerte:

Die Gegenüberstellung der Mittelwerte in Tabelle 1 zeigt deutlich eine Verkürzung aller Teilkomponenten.

Tabelle 1

Mittelwerte bei
Sofortinjektion

Mittelwerte
nach arterieller
Stauung

EZ	KZ	GZ	VZ	MKZ	PZ
15, 13	10, 95	26, 08	14, 33	32, 63	67, 83
10, 42	7, 92	18, 34	10, 22	22, 62	46, 20

- EZ = Erscheinungszeit - Arm-Femoralis-Zeit
- KZ = Konzentrationszeit
- GZ = Gipfelzeit
- VZ = Verdünnungszeit
- MKZ = Mittlere Kreislaufzeit
- PZ = Passagezeit

Die beachtliche Verkürzung sämtlicher Teilkomponenten beläuft sich auf rund 30 %. Die einzelnen Prozentzahlen können Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2

Prozentuale Verkürzung

Mittlere prozentuale Verkürzung

EZ	KZ	GZ	VZ	MKZ	PZ
31, 2%	27, 7%	29, 7%	28, 7%	30, 7%	31, 9%
- 29, 98 % -					

Ferner konnten wir bei Injektion nach Stauung in Fällen mit längeren Kreislaufzeiten eine stärkere Verkürzung feststellen, als bei Patienten mit geringeren Zeiten. Besonders ausgeprägt war dies bei der Verdünnungszeit, der mittleren Kreislaufzeit und der Passagezeit (siehe Abb. 9, 10, 11).

Standardabweichung:

Bei Anwendung reaktiver Hyperämie war eine geringere Standardabweichung bei allen Teilkomponenten zu beobachten (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3

Standardabweichung bei Sofortinjektion

Standardabweichung nach arterieller Stauung

EZ	KZ	GZ	VZ	MKZ	PZ
5, 74	3, 64	8, 07	5, 42	9, 66	25, 0
3, 5	2, 52	4, 33	2, 86	6, 28	12, 69

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, ist eine stetige Zunahme der Standardabweichungen in der Reihenfolge: KZ, VZ, EZ, GZ, MKZ und PZ zu

verzeichnen. Genau die gleiche Beobachtung kann auch bei den Mittelwerten gemacht werden (siehe Tabelle 1).

Standardabweichung des Mittelwertes:

Das bei den Standardabweichungen Erwähnte gilt auch hier. Nur liegen die Werte niedriger. Näheres ist aus Tabelle 4 ersichtlich.

Tabelle 4

Standardabweichung des Mittelwertes bei Sofortinjektion

Standardabweichung des Mittelwertes nach arterieller Stauung

EZ	KZ	GZ	VZ	MKZ	PZ
0,81	0,5	1,14	0,77	1,36	3,54
0,49	0,35	0,61	0,40	0,88	1,79

Die Regressionsgeraden:

Die in den Abbildungen (6, 7, 8, 9, 10, 11) zu findenden Regressionsgeraden sollen für die einzelnen Teilkomponenten der Farbstoffverdünnungskurve in Tabelle 5 zusammengestellt werden.

Tabelle 5

	Einzelwerte mit Stauung	Einzelwerte ohne Stauung	Die Gleichungen der Regressionsgeraden
EZ	x	y	$y = 1,27 x + 1,82$
KZ	x	y	$y = 1,12 x + 2,03$
GZ	x	y	$y = 1,52 x - 1,81$
VZ	x	y	$y = 1,30 x + 0,99$
MKZ	x	y	$y = 1,10 x + 7,55$
PZ	x	y	$y = 1,63 x - 7,7$

Der Quotient VZ/KZ

Dieser besonders zur Diagnostik des Links-Rechts-Shunts wichtige Quotient erfuhr bei Injektion nach reaktiver Hyperämie nahezu keine Veränderung, wie eine minimale Verkürzung von 1,31 auf 1,28 beweist.

b) Das Herzminuten- und Schlagvolumen

Im Gegensatz zu der beachtlichen Verkürzung der Kreislaufzeit blieb die reaktive Hyperämie ohne Einfluß auf die HMV-Berechnung (siehe Tabelle 6).

Ein Mittelwert von 5,05 l/min nach Sofortinjektion und von 4,98 l/min nach arterieller Stauung zeigt dies deutlich.

Tabelle 6

nach Sofortin-
jektion

5,05 l/min $\pm$ 1,48

nach arterieller
Stauung

4,98 l/min $\pm$ 1,51

HMV

} r = 0,863

Noch besser veranschaulicht diese Verhältnisse die Abb. 12 und die nahezu in einem Winkel von 45° aufsteigende Regressionsgerade.

$$y = 0,881 x + 0,54.$$

Die beim Herzminutenvolumen gemachten Beobachtungen gelten annähernd auch beim Schlagvolumen (siehe Abb. 13).

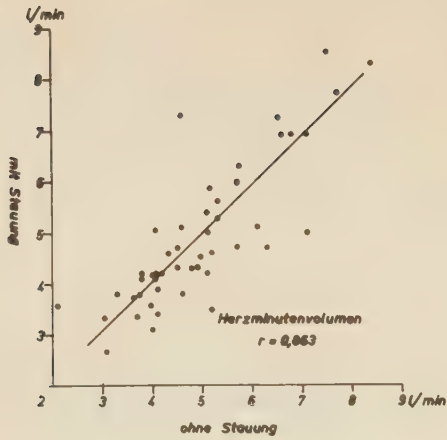


Abb. 12:
Herzminutenvolumen mit und ohne Stauung

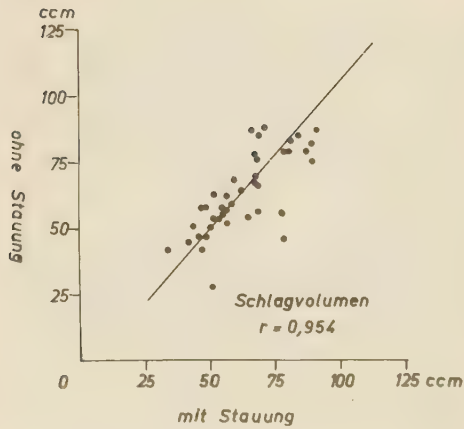


Abb. 13:
Schlagvolumen mit und ohne Stauung

Schlagvolumen:

67,24 ccm	Mittelwerte nach üblicher Injektion
66,26 ccm	Mittelwert nach arterieller Stauung
+ 22,15 ccm —	Standardabweichung nach Sofortinjektion
+ 19,4 ccm —	Standardabweichung nach arterieller Stauung
+ 3,12 ccm —	Standardabweichung des Mittelwertes nach Sofortinjektion
+ 2,74 ccm —	Standardabweichung des Mittelwertes nach arterieller Stauung

**c) Vergleich zwischen HMV-Berechnungen nach
der Hamilton'schen Formel und nach
vereinfachten Methoden**

Alle 100 Farbstoffverdünnungskurven wurden nach HAMILTON und nach den von der MAYO-CLINIC und von LILIENFELD und KOVACH angegebenen vereinfachten Methoden berechnet.

1.) Berechnung nach der Methode der Mayo-Clinic

Von der Mayo-Clinic (60, 28) wurde eine Beziehung zwischen der Fläche (gebildet durch Konzentrationszeit und maximale Konzentration (forward-triangle)) und der totalen Fläche der Primärkurve gefunden.

$$\text{HMV} = \frac{h \cdot 60 \cdot J}{\text{KZ} \cdot c_{\text{max}}} \quad \text{Proportionalitätsfaktor } k = 0,64$$

Von SCHNEIDER und HASSENSTEIN (52) wurde diese Formel bei Verwendung der dynamischen Eichung in folgende Form gebracht:

$$HMV_P = \frac{J \cdot c_{\max}/M \cdot KZ/M}{c_{\max}/P \cdot KZ_P \cdot J_M} \cdot HMV_S$$

Wir erhielten mit dieser Formel erhebliche Abweichungen von der Berechnung nach HAMILTON.

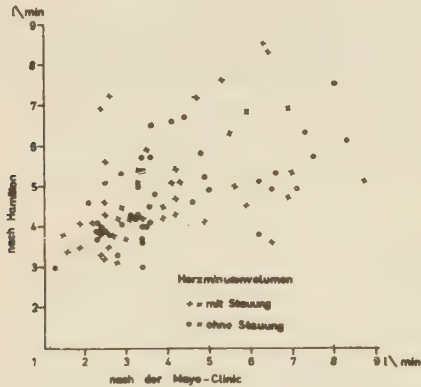


Abb. 14 :

Die nach der Mayo-Clinic und nach Hamilton berechneten Herzminutenvolumina mit und ohne Stauung

Trotz der Streuung bei den Einzelwerten ist, wie aus Tabelle 7 hervorgeht, eine nahezu völlige Übereinstimmung der Mittelwerte zu beobachten. Annähernd gilt dies auch für die Mittelwerte der Herzminutenvolumina nach reaktiver Hyperämie.

Tabelle 7

Mittelwerte der HMV
nach Sofortinjektion

Mittelwerte der HMV
nach arterieller Stauung

HMV nach HAMILTON	HMV nach MAYO-CLINIC
5,05 l/min	5,09
4,98 l/min	4,51

2.) Berechnung des HMV nach LILIENFELD und KOVACH

Im Gegensatz zu der vorliegenden Methode stimmen bei der von LILIENFELD und KOVACH vorgeschlagenen Vereinfachung die Einzelwerte fast völlig mit denen nach HAMILTON ermittelten überein. Dies geht deutlich aus Abbildung 14 und Tabelle 8 hervor.

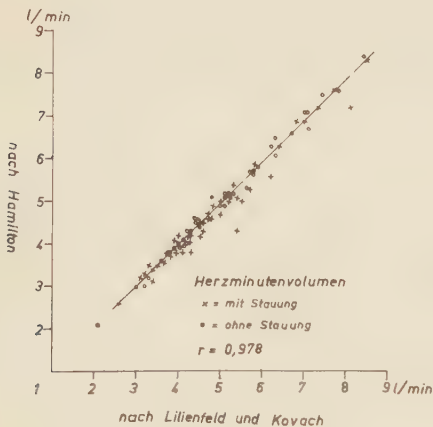


Abb. 15:

Die nach Lilienfeld und Kovach und nach Hamilton berechneten Herminutenvolumina mit und ohne Stauung

Tabelle 8

	HMV nach HAMILTON	HMV nach LILIENFELD und KOVACH
Mittelwerte nach Sofortinjektion	5, 05	5, 09
Mittelwerte nach arterieller Stauung	4, 98	5, 09
Standardabweichung nach Sofortinjektion	$\pm 1, 48$	$\pm 1, 48$
Standardabweichung nach Stauung	$\pm 1, 51$	$\pm 1, 52$
Standardabweichung des Mittelwertes ohne Stauung	$\pm 0, 21$	$\pm 0, 21$
Standardabweichung des Mittelwertes mit Stauung	$\pm 0, 21$	$\pm 0, 21$

IX. DISKUSSION

1. DISKUSSION DER METHODE

Der Herzkatheter mit seinem komplizierten Verfahren und gewissen Gefahrenrisiko steht in der kardiologischen Diagnostik der einfacher zu handhabenden Farbstoffverdünnungsmethode gegenüber. Der geringere Aufwand könnte aber durch die relativ größere Fehlerbreite kompensiert werden.

Von mehreren Autoren werden die technischen Fehlergrenzen der Indikatorverdünnungsmethode zwischen 10 % und 15 % angegeben (14, 25, 29, 34, 48). Sie sollen vor allem durch:

Meßfehler des injizierten Indikators,
eine falsche Injektionstechnik,
fehlerhafte Kurvenextrapolation und
zu lange Injektionszeit

bedingt sein. Diese Fehlerquellen versuchten wir durch verschiedene Maßnahmen möglichst auszuschalten.

a) Die Indikatormenge

Die Indikatormenge wurde auf folgende Weise genau bestimmt:

Nach Auflösung des Farbstoffs mit einer vorgeschriebenen Menge Aqua dest. enthielten 2 ccm Farbstofflösung 5 mg Cardiogreen. Durch eine Präzisionsspritze mit Sperrhaken konnten genau 2 ccm injiziert werden. Von dieser Menge mußte das Volumen der Verweilkanüle mit 0,085 ccm abgezogen werden. Die genannte Injektionsmenge betrug also 4,89 mg. Damit lagen wir im Bereich der von amerikanischen Autoren empfohlenen Dosis (WOOD - 1960 -(18)).

b) Die Injektionstechnik

Das Problem der Injektion in kleine Venen (z. B. Vena cubitalis) be-

steht darin, daß der Indikator teilweise am Injektionsort liegen bleiben kann, d. h. nicht gleichmäßig in die großen Venen abfließt (26).

Ferner können Störeinflüsse von der Kreislaufperipherie her, zu einem unterschiedlichen venösen Rückstrom zum Herzen führen und den Kurvenablauf dadurch verändern (7, 8, 9). Nach BLUMGART kann die Blutströmungsdauer von der Cubitalvene bis zum rechten Herzen bei Gesunden zwischen 2, 0 und 14, 0 Sekunden betragen (9, 20).

Um einen schnelleren, gleichmäßigeren und vollständigeren Farbstoffabtransport zu erreichen, wurden deshalb folgende Möglichkeiten empfohlen:

rasches Anheben des Armes nach der Farbstoffinjektion in eine Cubitalvene (26),

Injektion nach reaktiver Hyperämie (8),

Injektion in eine Vena femoralis (2),

zentrale Injektion mittels Herzkatheter.

Die zentrale Injektion ist von diesen Methoden die sicherste (20).

Nach B. ZSCHAEGE (66) weisen Kurven, die nach reaktiver Hyperämie injiziert wurden, alle Formkriterien wie nach Injektion in den rechten Vorhof auf. An Stelle der den Patienten stärker belastenden zentralen Injektion wurde von uns deshalb die Injektion nach reaktiver Hyperämie gewählt. Die mit ihr erhaltenen Kurven waren durchweg gut verwertbar. Sie zeigten einen raschen Konzentrationsanstieg, einen steilen Abfall und eine deutliche Rezirkulation. Auch künstliche Stufenbildungen im auf- und absteigenden Kurventeil (20), die auf Shunts schließen ließen, verschwanden.

c) Fehlerhafte Kurvenextrapolation

Wie auch KAUFMANN (34) und FRIEDRICH (20) feststellten, waren durch die oben erwähnten Kunstprodukte, den trägen Anstieg, den flachen Gipfel, den allmählichen Konzentrationsabfall und die geringe

bis fehlende Rezirkulation verschiedene der Kurven nicht verwertbar. Die nach reaktiver Hyperämie erhaltenen Werte entsprachen dagegen durchweg den zwei von DOW (15) für eine zuverlässige Extrapolation angegebenen Kriterien.

1.) Bei gut verwertbaren Kurven wird die Rezirkulation erst sichtbar, wenn die Konzentration im Verdünnungsschenkel auf die Hälfte der maximalen Konzentration abgefallen ist.

2.) Das Verhältnis $T - 10/EZ$ soll nicht größer sein als 3,0 bis maximal 3,5. In dieser Formel bedeutet EZ die Erscheinungszeit, $T - 10$ die Zeit, bei welcher die Konzentration im extrapolierten Verdünnungsschenkel auf $1/10$ der maximalen Konzentration abgefallen ist.

Schwierig wird die Kurvenextrapolation bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt. Hier erfolgt die Rezirkulation so früh, daß selbst bei Injektion nach reaktiver Hyperämie die Kurvenextrapolation zweifelhaft bleibt.

d) Injektionszeit

Die Injektionszeit soll theoretisch momentan sein und weniger als 1 Sekunde betragen. Geringe Überschreitungen dieser Zeit haben nach KAUFMANN et al. (35) keinen Einfluß auf die Kurve. Die von uns errechnete mittlere Injektionsdauer lag innerhalb der Normbreite.

e) Die Meßapparatur, das Abzugsgerät und der Verbindungsschlauch zwischen Arterie und Densitometer

Der Verbindungsschlauch zur arteriellen Punktionsnadel:

Ein zu großes Kathetervolumen und eine zu langsame Durchflußgeschwindigkeit können den Indikatorkonzentrationsverlauf verändern (39, 54). Dies kann vermieden werden, wenn der Quotient aus halbem

Kathetervolumen (V) dividiert durch das durch den Katheter fließende Zeitvolumen (Q) kleiner ist als die Zeit, in der eine signifikante Änderung der Indikatorkonzentration an der Katheterspitze eintritt (55).

Dies heißt kurz gesagt: wenn im Anschlußschlauch Turbulenz herrscht, wie es in vielen großen Arterien der Fall ist, resultiert nur eine Verzögerung und keine Verformung der Indikatorkurve. Wie aus Untersuchungen hervorgeht, ist das von uns verwandte dichromatische Densitometer von Veränderungen der Blutströmung unabhängig. Strömungsabhängige Nebenwirkungen werden bis zu 97 % kompensiert.

Aus diesem Grunde konnte auf die Herstellung einer turbulenten Strömung im Anschlußschlauch verzichtet werden. Seine Länge betrug 47 cm, sein Volumen 1,2 ccm und die Durchflußgeschwindigkeit (durch die Küvette) 25 ccm/min (siehe Abb. 3).

Das Abzugsggerät:

Schon eine minimale Abweichung des Pumpenzeitvolumens konnte durch automatische Registrierung der Pumpenlaufzeit auf dem Schreibgerät festgestellt werden.

Linearität der Meßapparatur:

Die Linearität zwischen Kurvenausschlag und Farbstoffkonzentration wurde von SUTTERER et al. (58) beschrieben.

f) Das Eichverfahren:

Durch die Linearität des Densitometers x-300 würde eine Eichung aus der Endkonzentration (26) genügen. Trotzdem wählten wir die von SPARLING et al. (56) angegebene Eichung mit Hilfe eines Nebenschlusses (siehe Abb. 3). Sie hat den Vorteil, daß das Verhältnis zwischen Konzentration in mg und Kurvenhöhe in mm nicht linear sein

muß, wenn Patientenkurve und Eichkurve nicht allzu sehr in der Höhe voneinander abweichen.

Unsere Eichvorrichtung entsprach den von SPARLING (56) angegebenen Bedingungen.

- 1) Der aus einem Silikonschlauch bestehende Nebenschluß und das heparinisierte Blut verhinderten die Bildung von Blutgerinnsel und damit das Hängenbleiben von Farbstoffteilchen.
- 2) Das Volumen des Nebenschlusses war größer als das des Verbindungsstückes zwischen art. Kanüle und Küvette.
- 3) Die Injektion einer sehr geringen Farbstoffmenge erfolgte mit einer Präzisionsspritze.
- 4) Die Abzugsgeschwindigkeit der Pumpe wurde wie bei der Registrierung der Patientenkurve genau markiert.
- 5) Aus drei Eichkurven konnte die beste ausgewählt werden. Sie wurde am weitgehendsten Wiedererreichen der Ausgangs-Basislinie erkannt.
- 6) Die Flächenberechnung der Eichkurve erfolgte mit dem gleichen Planimeter und auf die gleiche Weise wie bei der Patientenkurve. Da es nur auf einen Flächenvergleich zwischen Patienten- und Eichkurve ankommt, würde auch ein Ausschneiden und Wiegen der beiden Kurven genügen.

2. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die reaktive Hyperämie hat sich durch den schnellen und vollkommenen Farbstoffabtransport zur besseren Formanalyse der Verdünnungskurven bewährt (31, 37). In der vorliegenden Arbeit soll vor allem der Einfluß der reaktiven Hyperämie auf die Teilkomponenten der Farbstoffverdünnungskurve und das Herzminutenvolumen bzw. Schlag-

volumen untersucht werden. Die nach Momentaninjektion erhaltenen Einzelwerte wurden den Ergebnissen nach arterieller Drosselung gegenübergestellt. Die Berechnung des Herzminutenvolumens erfolgte nach HAMILTON und nach neueren, einfacheren Methoden. Die Resultate wurden ebenfalls miteinander verglichen.

a) Die Teilkomponenten der Farbstoffverdünnungskurve:

Die Mittelwerte der Teilkomponenten nach Momentaninjektion liegen bei uns im allgemeinen höher als bei anderen Autoren. Für die durchschnittliche Erscheinzzeit, auch Arm-Femoralis-Zeit genannt, von 15,13 Sekunden fanden wir in der Literatur keine vergleichbaren Werte. Bei den meisten Autoren gilt als Erscheinzzeit die Arm-Ohr-Zeit mit ungefähr 10 Sekunden. Errechnen wir aus den Ergebnissen von BÄR 9,8 sec (3), FRIEDRICH 9,9 sec (20), MATTHES 10,7 sec (43), TIETZE 11 sec (59), HEGGLIN 11,1 sec (26), LÖFFLER 11,6 sec (42), WEIDLING 12,6 sec (61) und JUCHEMS 10,89 sec (32) und 12,3 sec (33) einen Mittelwert von 11,10 sec, so ergibt sich bei Registrierung an der Femoralis eine mittlere Verlängerung der Erscheinzzeit von 4,03 sec oder 36,3 %.

Dieser relativ hohe Wert ist nicht allein aus dem differenten Registrierort zu erklären. Er dürfte vor allem auf die zur Untersuchung gekommenen herzdekomponierten Patienten zurückzuführen sein.

Ein gewisser Gradmesser für das von uns verwandte gemischte Krankengut ist die hohe Standardabweichung des Mittelwertes von $\pm 5,74$.

Die zwei bei der Erscheinzzeit angeführten Gründe gelten auch für unsere durchschnittlich höhere Konzentrationszeit, Verdünnungszeit, Gipfelzeit, mittlere Kreislaufzeit und Passagezeit. Die durchschnittliche Konzentrationszeit beträgt bei uns 10,95 sec, bei WEIDLING 8,21 sec und bei FRIEDRICH 7,4 sec. Für die Verdün-

nungszeit erhielt FRIEDRICH einen Mittelwert von 10,7, WEIDLING dagegen trotz Verwendung der gleichen unblutigen Methode einen Wert von 13;4 sec. Im Gegensatz zur Konzentrationszeit erreichte er damit fast die von uns ermittelte Verdünnungszeit von 14,33 sec. Die Verdünnungszeit ist der bei WEIDLING um 63 %, bei FRIEDRICH um 44,5 %, bei uns um 31 % höher als die Konzentrationszeit. Sicher sind diese Abweichungen zum Teil auf die differente Methodik zurückzuführen. Während WEIDLING und FRIEDRICH bei der unblutigen Registrierung am Ohr den Farbstoff im Kapillarsystem und zum Teil noch im venösen Schenkel registrierten, erstreckten sich unsere Messungen nur auf den arteriellen Schenkel des Kreislaufes. Nach unserer Ansicht dürfte die langsame Farbstoffpassage im Kapillarsystem mit ein Hauptgrund für die längere Verdünnungszeit sein. Der diagnostisch wichtige Quotient VZ/KZ bringt dies deutlich zum Ausdruck. In Tabelle 9 sollen die Werte der einzelnen Autoren zur besseren Übersicht gegenübergestellt werden.

Tabelle 9 Teilkomponenten der Indikatorverdünnungskurve bei Injektion ohne Stauung

	EZ	KZ	VZ	VZ/KZ	
Hegglin	11,1	-	-	-	} unblutige Registrierung
Weidling	12,6	8,21	13,4	1,63	
Friedrich	9,9	7,4	10,7	1,44	
Unsere Werte	15,13	10,95	14,33	1,31	} blutige Registrierung

Für die Gipfelzeit und die mittlere Kreislaufzeit fanden wir nur bei HEGGLIN (26) vergleichbare Werte. Er errechnete Mittelwerte von $17,5 \pm 4,5$ sec und 20 ± 6 sec. Unsere Werte liegen dagegen bei $26,08 \pm 8,07$ und $32,63 \pm 9,66$ und sind damit um 48,5 % und

63 % höher.

Für die Passagezeit von 67,83 sec konnten wir in der Literatur wenig verwertbare Angaben finden, weil sie verschieden definiert wird. FRIEDRICH (20) z. B. versteht darunter die Summe aus Konzentrations- und Verdünnungszeit.

Auf eine Momentaninjektion folgte bei jedem Patienten eine Kurve nach arterieller Stauung. Durch sie kommt es, wie auch andere Autoren nachweisen konnten, zu einer Verkürzung sämtlicher Teilkomponenten der Farbstoffverdünnungskurve. Sie betrug bei uns im Mittel $29,98 \% \pm 1,55 \%$. Die geringe Standardabweichung beweist eine nahezu gleichmäßige Verkürzung aller Zeitabschnitte der Kurve. Bei der Erscheinzzeit betrug sie 31,2 %, bei der Konzentrationszeit 27,7 %, bei der Verdünnungszeit 28,7 %, bei der Gipfelzeit 29,7 %, bei der mittleren Kreislaufzeit 30,7 % und bei der Passagezeit 31,9 %.

Bei WEIDLING (61) verkürzte sich die Arm-Ohr-Zeit um den gleichen Betrag, die Konzentrationszeit jedoch nur um 20 %. Trotz Anwendung der gleichen Methode verminderte sich die Arm-Ohr-Zeit bei FRIEDRICH (20) nur um 18,2 %. Für seine Konzentrations- und Verdünnungszeit fand er nach reaktiver Hyperämie noch kleinere Werte.

Mit der unblutigen Methode konnte WEIDLING (61) im Gegensatz zu FRIEDRICH (20) eine Veränderung des diagnostisch wichtigen Quotienten VZ/KZ nach arterieller Stauung feststellen.

Eine 30 % Verkürzung der Arm-Ohr-Zeit bei WEIDLING und eine nur 18,2 %ige bei FRIEDRICH lassen also eine relativ große Schwankungsbreite der unblutigen Methode vermuten. Jedoch könnten diese prozentualen Differenzen auch auf eine unterschiedliche Injektion zurückzuführen sein. FRIEDRICH (20) beobachtete nämlich eine Abnahme der reaktiven Hyperämie, wenn später als 10 bis 20 Sekunden nach Lösung der Drosselung injiziert wird. JUCHEMS (33) konnte durch Beobachtung der Herzfrequenz eine mittlere Dauer der reaktiven Hyperämie von 30 Sekunden feststellen.

Unsere eigenen Untersuchungen zeigen bei blutiger Registrierung der Farbstoffkonzentration keine wesentliche Verschiebung des für einen Shunt wichtigen Quotienten Verdünnungs- zu Konzentrationszeit.

In Tabelle 10 werden unsere nach Stauung gewonnenen Werte denen von WEIDLING und FRIEDRICH gegenübergestellt.

Tabelle 10 Teilkomponenten der Indikatorverdünnungskurve bei Injektion nach Stauung. (Die ohne Stauung erhaltenen Werte sind in Klammern angegeben.)

	AOZ	KZ	VZ	VZ/KZ
Friedrich	8, 1 (9, 9)	4, 7 (7, 4)	7, 4 (10, 7)	1, 57 (1, 44)
Weidling	8, 9 (12, 6)	5,82 (8, 21)	9, 19 (13,4)	1, 57 (1, 63)
unsere Werte	AFZ 10, 42 (15, 13)	7, 92 (10, 95)	10, 22 (14, 33)	1, 29 (1, 31)

Bei Injektion unter reaktiver Hyperämie fanden wir bei Patienten mit längeren Kreislaufzeiten eine stärkere Verkürzung. Besonders deutlich war dies bei der Verdünnungszeit und der mittleren Kreislaufzeit (siehe Abb. 9, 10). Diese Verhältnisse wurden schon von WEIDLING (61) bei unblutiger Registrierung der Farbstoffkonzentration eingehend beschrieben.

Während über die Verkürzung der Kreislaufzeit nach Stauung keine Zweifel bestehen, gehen die Ansichten über die Ursachen der Verkürzung auseinander. Die einen Autoren nehmen eine Ansammlung gefäßaktiver Stoffe distal von der Stauungsstelle an (21, 51). Andere machen den Sauerstoffmangel dafür verantwortlich (12). Von MERRIT und WEISLER (44) wird eine Verminderung des Tonus der peripheren Venen als Ursache angesehen. BAYLISS und FOLKOW (4, 16) sind der Meinung, daß der Tonus der peripher der Stauungsstelle

befindlichen Arterien abnehme und am Ende der Drosselung eine reflektorische Dilatation erfolge. Welcher dieser Faktoren von Bedeutung ist, soll hier nicht entschieden werden.

Auf Grund der aus Tabelle 3 ersichtlichen geringeren Standardabweichung können wir die Injektion nach arterieller Drosselung auch zur Kreislaufzeitbestimmung empfehlen. Eine signifikante Veränderung der hämodynamischen Verhältnisse des gesamten Kreislaufes ist dadurch nicht zu erwarten. FRIEDRICH (20) lieferte den Beweis dafür durch Injektion in den rechten Vorhof und in die Vena cubitalis unter reaktiver Hyperämie. Er konnte nämlich für beide Injektionsformen gleiche Erschei-Konzentrations- und Verdünnungszeiten nachweisen. Da sich jedoch dieses Verfahren bisher noch nicht allgemein eingeführt hat, sollte zum Vergleich mit Literaturergebnissen vorerst noch die Momentaninjektion angewandt werden.

b) Das Herzminutenvolumen und Schlagvolumen

Bei Sofortinjektion erhielten wir im Durchschnitt aller Fälle, worunter sich auch Herzkranke fanden, ein mittleres Herzminutenvolumen von 5,05 l/min, was einem cardiac index von $2,69 \pm 0,81$ entspricht. Die von JUCHEMS (30) ebenfalls an einem gemischten Krankengut gewonnenen Werte liegen im Mittel bei $5,6 \pm 1,48$ l/min. Die an Normalpersonen gefundenen Mittelwerte anderer Autoren sind zum Teil etwas höher. SCHNEIDER (53) gibt einen Mittelwert von 6,3 l/min und HEGGLIN einen von 5,61 l/min an. Der von ihm errechnete cardiac index von $3,2 \pm 0,31$ l/min/m² kommt dem von BRUCE und SHILLINGFORD (11) ermittelten Wert von $3,17 \pm 0,22$ l/min/m² fast völlig gleich. Die Standardabweichung unseres Mittelwertes von 5,05 l/min beträgt $\pm 1,48$ l/min und ist damit doppelt so hoch wie bei HEGGLIN (26). Dies dürfte hauptsächlich auf die von uns verwandten Personen mit cardiovasculären Erkrankungen zurückzuführen sein.

Neben der Mittelwerterrechnung kam es uns besonders darauf an, die Auswirkung der reaktiven Hyperämie auf das Herzminutenvolumen zu überprüfen. Eine Herzminutenvolumenveränderung war insofern naheliegend, als die Form der Kurve nach Stauung sich beträchtlich von der nach Sofortinjektion unterschied. Die nach Anwendung reaktiver Hyperämie im Durchschnitt um 52 % höheren Kurven (siehe Tabelle 11 und Abb. 16) zeigten aber durch einen erheblich rascheren Anstieg und Abfall eine weitgehende Flächen- gleichheit mit den nach Sofortinjektion erhaltenen Kurven.

Tabelle 11

mittlere Kurvenhöhe ohne Stauung	14,95 cm	$\pm 3,78$ cm
mittlere Kurvenhöhe nach Stauung	22,78 cm	$\pm 5,41$ cm

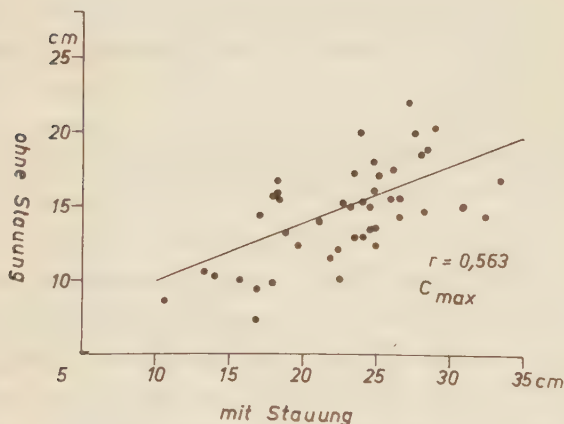


Abb. 16 :

Die maximalen Kurvenhöhen mit und ohne Stauung

Aus den nahezu identischen Flächen resultierte natürlich auch eine weitgehende Übereinstimmung beider Herzminutenvolumina.

Die absolute Abweichung der Herzminutenvolumina mit arterieller Stauung und ohne reaktive Hyperämie betrug 11,33 %.

Bei Mehrfachbestimmungen erhielten wir eine mittlere Abweichung der Einzelwerte zwischen 8,5 und 11 %. Dieser Wert liegt im Bereich der Fehlerbreite der Farbstoffverdünnungsmethode und gibt keinen Anhalt für Veränderungen durch reaktive Hyperämie. Herzminutenvolumenschwankungen bei der gleichen Person sind nach BRUCE und SHILLINGFORD (11) zum Teil auf psychische Einflüsse zurückzuführen. Trotz fehlender Herzminutenvolumenveränderungen bei beiden Injektionsmethoden ist doch die Injektion nach arterieller Stauung der Sofortinjektion vorzuziehen, denn der durch die Verkürzung der Kreislaufzeit bewiesene beschleunigte Farbstoffabtransport garantiert auch einen vollständigeren Abtransport, der ja die Voraussetzung für eine exakte Herzminutenvolumenbestimmung ist.

c) Vergleich zwischen vereinfachten Methoden zur Herzminutenvolumenberechnung und der STEWART-HAMILTON-Methode

Besonders zwei Methoden werden in der Literatur zur vereinfachten Herzminutenvolumenberechnung vor allem von flachen Kurven ohne Rezirkulation empfohlen.

Die Modifikation der MAYO-CLINIC-FORMEL, die von SCHNEIDER und HASSENSTEIN (52) bei Verwendung der dynamischen Eichung angegeben wurde, ergab erhebliche Abweichungen von den Herzminutenvolumenberechnungen nach HAMILTON. Die Angaben von SCHNEIDER et al. (52) über eine größere Streuung stimmen darin mit unseren Berechnungen überein.

Wir erhielten noch erheblichere Differenzen.

Eindrucksvoll waren die Ergebnisse der nach LILIENFELD und

KOVACH (40) berechneten Herzminutenvolumina (siehe Abb. 14). Im Gegensatz zur Methode der MAYO-CLINIC war eine auffallende Übereinstimmung mit der von HAMILTON angegebenen Berechnung festzustellen. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch bei SCHNEIDER und HASSENSTEIN (52). Deswegen empfehlen wir diese Methode besonders für flache Kurven, deren Flächenberechnung auf die übliche Weise zu umständlich wäre. Auch bei Injektion mit reaktiver Hyperämie kann diese vereinfachte Methode empfohlen werden, wie es Abbildung 15 demonstriert.

X. ZUSAMMENFASSUNG

An 50 Probanden aus dem Krankengut der medizinischen Poliklinik Würzburg wurden Farbstoffverdünnungskurven jeweils mit reaktiver Hyperämie und ohne arterielle Stauung registriert. Es wurde aufgezeigt, wie die Farbstoffverdünnungsmethode durch Injektion nach arterieller Stauung bei Verwendung der dynamischen Eichung verbessert werden kann. Die Aufzeichnung der Indikatorverdünnungskurve erfolgte mit einem von Blut und Strömungsveränderungen unabhängigen Densitometer.

Die Arbeit stellte sich die Aufgabe, die durch Injektion nach reaktiver Hyperämie hervorgerufenen Veränderungen der Teilkomponenten der Indikatorverdünnungskurve und des Herzminutenvolumens festzustellen.

Um die Exaktheit der in der Literatur empfohlenen vereinfachten Herzminutenvolumenberechnungen zu überprüfen, wurden diese mit der von HAMILTON angegebenen Methode verglichen.

Im einzelnen erhielten wir folgende Ergebnisse:

1.) Für die Teilkomponenten der Indikatorverdünnungskurve:

	EZ	KZ	GZ	VZ	MKZ	PZ
Mittelwerte bei Sofortinjektion	15, 13	10, 95	26, 08	14, 33	32, 63	67, 83
Mittelwerte nach reaktiver Hyperämie	10, 42	7, 92	18, 34	10, 22	22, 62	46, 20

Durch arterielle Stauung kam es also zu einer Verkürzung um ca. 30 % bei allen Teilkomponenten der Indikatorverdünnungskurve. Unsere Ergebnisse werden durch Angaben in der Literatur bestätigt.

2.) Im Gegensatz dazu waren signifikante Veränderungen des Herzminutenvolumens und Schlagvolumens nicht festzustellen.

	Herzminutenvolumen	Schlagvolumen
Mittelwerte nach Sofortinjektion	5, 05 l/min	67, 24 ccm
Mittelwerte nach reaktiver Hyperämie	4, 98 l/min	66, 26 ccm

3.) Die Berechnungen des Herzminutenvolumens nach LILIENFELD und KOVACH stimmten mit denen nach STEWART-HAMILTON völlig überein. Berechnungen nach der sogenannten "forward-triangle"-Methode zeigten dagegen deutliche Unterschiede.

4.) Die absolute Abweichung bei Vergleichsuntersuchungen mit arterieller Stauung und ohne reaktive Hyperämie betrug 11, 33 %.

5.) Bei Mehrfachbestimmungen des Herzminutenvolumens beobachteten wir eine mittlere Abweichung von 8, 5 bis 11 %.

Da die Teilkomponenten der Farbstoffverdünnungskurve sich nach reaktiver Hyperämie ändern und das Verfahren bisher nicht allgemein eingeführt ist, sollte zum Vergleich mit Literaturergebnissen die Momentaninjektion angewandt werden.

Zur Herzminutenvolumenberechnung ist dagegen diese Methode zu empfehlen, da sie einen zur exakten Berechnung unbedingt erforderlichen vollständigeren und schnelleren Farbstoffabtransport garantiert. Ferner ist die formanalytische Beurteilung der Indikatorverdünnungskurve besser möglich. Durch die Einführung des Indikators Cardiogreen, eines von Blut- und Strömungsveränderungen unabhängigen dichromatischen Densitometers, der dynamischen Eichung und der Einführung der arteriellen Drosselung hat die Indikatorverdünnungsmethode eine wertvolle Bereicherung erfahren.

Herrn Privatdozenten Dr. med. R. Juchems
möchte ich für die freundliche Überlassung des
Themas und für wertvolle Anregungen bei der
Durchführung der Arbeit danken.

Herrn Professor Dr. med. H. Franke danke
ich ergebenst für die Übernahme des Korreferates.

XI. LITERATUR

- (1) Apitz und Beuren, C. Farbstoffverdünnungsuntersuchungen im Kindesalter bei peripherer Injektion des Indikators, Göttingen (1965)
- (2) Bachmann, K. Arch. Kreislforsch. 33, 225, (1960)
- (3) Bär, C. G. Arch. Kreislforsch. 31, 18 (1959)
- (4) Bayliss, W. M. J. Physiol. 28, 222 (1902)
- (5) Beard, E. F., Wood, E. H. J. Appl. Physiol. 4, 177 (1951)
- (6) Bender, F. III. Europ. Kardiologenkongreß Rom (1960)
- (7) Bender, F. Vortr. Rhein. Westf. Ges. Inn. Med. Düsseldorf (1959)
- (8) Bender, F., Koch, F. Z. Kreislforsch. 49, 219 (1960)
- (9) Blumgart, H. L., Weiss, S. J. Clin. Invest. 6, 103 (1929)
- (10) Bollinger, K. I. Inaug. Diss. Zürich (1955)
- (11) Bruce, T. A., Shillingford, J. P. Brit. Heart J. 24 (1962) 69
- (12) Crawford, D. G., Fairchild, H., Cuyton, A. C. Amer. J. Physiol. 3, 613 (1959)
- (13) Documenta Geigy Wissenschaftl. Tabellen, 6. Aufl. Basel 1960
- (14) Dow, P. Physiol. Rev. 36, 77, (1956)
- (15) Dow, P. J. appl. Physiol. 7, 339 (1955)
- (16) Folkow, B. Acta physiol. scand. (Stockholm) 17, 289 (1949)
- (17) Folkow, B. Acta physiol. scand. Stockholm 27, 99 (1953)
- (18) Fox, I. J., Wood, E. H. Proc. Mayo Clin. 35, 732 (1960)

- (19) Fox, I. J., (Unpublished Data)
Wood, E. H.
- (20) Friedrich, K. H. Inaug. Dissert. Münster (1962)
- (21) Golenhofen, K., Abstr. XX Intern. Physiol. Kongreß Brüssel
Hildebrandt, G. 354, (1956)
- (22) Hamilton, W. F., Amer. J. Physiol. 84, 338 (1928);
Kinsman, J. M., 85, 377 (1928);
Spurling, R. G. 99, 534 (1932)
- (23) Hamilton, W. F., Amer. J. Physiol. 148, 14 (1947)
Remington, I. W.
- (24) Hamilton, W. F., Amer. J. Physiol. 99, 534 (1931)
Moore, I. W.,
Kinsman, J. H.,
Spurling, R. G.
- (25) Hamilton, W. F. Circulation 8 (1953) 527
- (26) Hegglin, R. und Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffver-
Mitarbeiter dünnungsmethode, Stuttgart (1962)
- (27) Hering, E. Ztschr. Physiol. (1827) 185
- (28) Hetzel, P. S., J. appl. Physiol. 13 (1958) 92
Ramirez de Arellano,
Wood, E. H.
- (29) Johnson, S. R. Acta chir. scand. Suppl. 158 (1959), 1
- (30) Juchems, R. Arch. Kreisf.forsch. 46, 281 (1965)
- (31) Juchems, R. Z. Kreisf.forsch. 53, 141 (1964)
- (32) Juchems, R. Dtsch. Arch. Klin. Med. 209, 416 (1964)
- (33) Juchems, R. Z. Kreisf.forsch. 53, 141 (1964)
- (34) Kaufmann, G., Cardiologia 28, 207 (1956)
Hegglin, R.
- (35) Kaufmann, G., Über die diagnostische Bedeutung von
Rutishauser, W., Farbstoffkurven. 2. Freiburger Collegium
Lüthy, E., über Kreislaufmessungen, Banaschewski,
Hegglin M. u. R. München 1960, 218

- (36) Kinsman, J. M. , Amer. J. Physiol. 89, 322 (1929)
Moore, J. W. ,
Hamilton, F.
- (37) Koch, Franz Inaug. Dissert. Münster (1960)
- (38) Kramer, K. Z. Biol. 95 (1934), 126
- (39) Lacy, W. W. , Circulation Res. 5 (1957), 568
Emanuel, R. W. ,
Newman, E. V.
- (40) Lilienfeld, L. S. , Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 91 (1956) 595
Kovach, R. D.
- (41) Lochner, W. , Pflügers Arch. ges. Physiol. 264, 543 (1957)
Dal, R. H.
- (42) Löffler, W. Schweiz. med. Wochenschr. 83, 92 (1953)
- (43) Matthes, K. , Exper. Med. 105, 755 (1939)
Schleicher, J.
- (44) Merrit, F. L. , Amer. Heart J. 3, 382 (1959)
Weisler, A. M.
- (45) Milnor, W. R. , Circulation Res. 1 (1953), 117
Talbot, S. A. ,
McKeever, W. P.
Marye, R. B. ,
Newman, E. Y.
- (46) Mook, G. A. , Proc. kon. ned. Akad. Wet. Series C. 60
Zijilstra, W. G. (1957) 158
- (47) Moore, J. W. , Amer. J. Physiol. 89, 331 (1929)
Kinsman, J. M.,
Hamilton, W. F. ,
Spurling, R. G.
- (48) Neely, W. A. , Surgery 35, 22 (1954)
Wilson, F. C. ,
Milnor, J. P. ,
Hardy, J. D. ,
Wilson, H.

- (49) Newman, E. V., Circulation 4, 735 (1951)
 Nerrel, M.,
 Genecin, A.,
 Monge, C.,
 Milnor, W. R.,
 McKeever, W. P.

- (50) Nicholson, I. W., J. Lab. Clin. med. 37, 353 (1951)
 Burchell, H. B.,
 Wood, E. H.

- (51) Rein, H. M., Pflügers Arch. ges. Physiol. 248, 111
 Schneider, M. (1944)

- (52) Schneider, K. W., Arch. Kreisl.forsch. 42, 84 (1963)
 Hassenstein, P.

- (53) Schneider, K. W., Arch. Kreisl. forsch. 39, 21 (1962)
 Hochrein, H.

- (54) Sheppard, C. W. Fed. Proc. 16, 118, (1957)

- (55) Sherman, H. R., Circulation Res. 7, 303, (1959)
 Schlant, R. C.,
 Kraus, W. L.,
 Moore, C. B.

- (56) Sparling, C. M., Acta tertii europaei de cordis scientia
 Mook, G. A., conventus (1960) 595
 Nieven, J.,
 van der Slikke, L. B.,
 Zijlstra, W. G.

- (57) Stewart, G. N. J. Physiol. 22, 169 (1897) Amer. J. Physiol.
 57, 27 (1921); 58, 20 (1921)

- (58) Sutterer, W. F., A Compensated Dichromatic Densitometer
 Wood, E. H. for Indocyanine-Green.

- (59) Tietze, K. H. Über die Strömungsgeschwindigkeit des
 Blutes, Thieme-Verlag Leipzig (1954)

- (60) Warner, H. R., J. appl. Physiol. 5, 111 (1952)
 Wood, E. H.

- (61) Weidling, H. Inaug. Dissert. Würzburg (1965)

- (62) Weever, R. Marburger Sitzungsberichte 76, 29 (1953)

- (63) Wheeler, H. , Proc. Soc. exper. Biol. N. Y. 99, 11 (1958)
Cranston, W. ,
Meltzer, J.
- (64) Wheeler, H. , J. clin. Invest. 39, 1131 (1960)
Meltzer, J. ,
Bradley, S.
- (65) Wollheim, E. , Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 43, 134 (1931)
Lange, K.
- (66) Zschaegie Brigitte Inaug. Dissert. Münster (1962)

LEBENS LAUF

Am 2. Oktober 1939 wurde ich in Aschaffenburg/Main als Sohn des praktischen Arztes Dr. Alfons Ammerschläger und seiner Ehefrau Helmtrud, geb. Marquart, geboren.

In Aschaffenburg besuchte ich auch die Volksschule und anschließend das Humanistische Gymnasium bis zum Juni 1958. Im Wintersemester 1958/59 begann ich an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg mein Medizinstudium. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im Oktober 1961 ab. Während der sechs klinischen Semester studierte ich in Innsbruck und Würzburg. Hier bestand ich im Dezember 1965 mein Staatsexamen und begann anfangs des Jahres 1966 meine Medizinalpraktikantentätigkeit an der Medizinischen Poliklinik Würzburg.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Günter Ammerschläger

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10

Tel. 54143